

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

Docket No. 215051US0



# 4

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF: Nobunao H. HADEN, et al.

GAU:

EXAMINER:

SERIAL NO: 09/986,535

FILED: November 9, 2001

FOR: BETA-1.3-1.6 GLUCAN (AUREOBASIDIUM MEDIUM)

2.2.02

REQUEST FOR PRIORITY

ASSISTANT COMMISSIONER FOR PATENTS  
WASHINGTON, D.C. 20231

SIR:

- ☐ Full benefit of the filing date of U.S. Application Serial Number , filed , is claimed pursuant to the provisions of 35 U.S.C. §120.
- ☐ Full benefit of the filing date of U.S. Provisional Application Serial Number , filed , is claimed pursuant to the provisions of 35 U.S.C. §119(e).
- ☒ Applicants claim any right to priority from any earlier filed applications to which they may be entitled pursuant to the provisions of 35 U.S.C. §119, as noted below.

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicants claim as priority:

COUNTRY

JAPAN

APPLICATION NUMBER

2000-342310

MONTH/DAY/YEAR

November 9, 2000

Certified copies of the corresponding Convention Application(s)

- ☒ are submitted herewith
- ☐ will be submitted prior to payment of the Final Fee
- ☐ were filed in prior application Serial No. filed
- ☐ were submitted to the International Bureau in PCT Application Number  
Receipt of the certified copies by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.
- ☐ (A) Application Serial No.(s) were filed in prior application Serial No. filed ; and
- ☐ (B) Application Serial No.(s)
- ☐ are submitted herewith
- ☐ will be submitted prior to payment of the Final Fee

Respectfully Submitted,

OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,  
MAIER & NEUSTADT, P.C.

Norman F. Oblon

Registration No. 24,618

Thomas M. Cunningham

Registration No. 45,394



22850

Tel. (703) 413-3000  
Fax. (703) 413-2220  
(OSMMN 10/98)

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.

09/986,535

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE



別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日

Date of Application:

2000年11月 9日

出 願 番 号

Application Number:

特願2000-342310

出 願 人

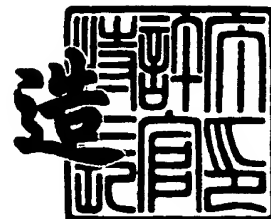
Applicant(s):

尾仲 康史

2001年10月26日

特 許 庁 長 官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

及 川 耕 造



出証番号 出証特2001-3093706

【書類名】 特許願

【整理番号】 S05754

【提出日】 平成12年11月 9日

【あて先】 特許庁長官 及川 耕造 殿

【発明者】

    【住所又は居所】 宮崎県延岡市古城町1-5-18

    【氏名】 池脇 信直

【発明者】

    【住所又は居所】 宮崎県宮崎市原町1-37

    【氏名】 藤井 昇

【発明者】

    【住所又は居所】 岡山県備前市伊部752-1

    【氏名】 尾仲 隆

【特許出願人】

    【住所又は居所】 岡山県備前市伊部741

    【氏名又は名称】 尾仲 康史

【代理人】

    【識別番号】 100063484

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 箕浦 清

    【電話番号】 03-5215-2148

【手数料の表示】

    【予納台帳番号】 000228

    【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

    【物件名】 明細書 1

    【物件名】 要約書 1

    【物件名】 図面 1

【ブルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】  $\beta$ -1.3-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）の医療・保健・福祉分野での応用

【特許請求の範囲】

【請求項1】  $\beta$ -1.3.-1.6グルカンを主成分とするアウレオバシジウム培養液。

【請求項2】 アウレオバシジウム属（Aureobasidium）に属する $\beta$ -1.3-1.6グルカン産生菌を培養して $\beta$ -1.3-1.6グルカンを主成分とするアウレオバシジウム培養液を産生する方法。

【請求項3】 請求項2記載の $\beta$ -1.3-1.6グルカン産生菌がFERMP-18099であるアウレオバシジウム培養液を産生する方法。

【請求項4】 請求項1記載のアウレオバシジウム培養液を用いた各種疾病、例えば慢性関節リウマチ、膠原病、新興自己免疫疾患、ウイルス・細菌感染症、各種ガン、ガンの浸潤、転移、発ガンウイルス、神経疾患、痴呆症、アルツハイマー病、肝臓疾患、肝硬変、ウイルス性肝疾患、原因不明の難病、生活習慣病（糖尿病、高血圧、動脈硬化症、骨粗しょう症など）または日本人に大変多い痔（内外痔核、痔出血）などに対する予防または治療薬、さらにこれらの疾病の発症や病態解明のための研究用試薬。

【請求項5】  $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）の使用形態は前処理として5,000回転10分間、さらには12,000回転10分間遠心分離した上清を加熱処理で殺菌したものをを用いる請求項4記載の予防または治療薬、研究用試薬。

【請求項6】 請求項1記載のアウレオバシジウム培養液を用いた各種臨床検査キット（一般検査、生化学検査、病理検査、免疫血清検査など）の補助試薬（緩衝液、検査サンプルの保存安定剤、生理検査の抵抗防止剤など）。

【請求項7】  $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）の使用形態は前処理として5,000回転10分間、さらには12,000回転10分間遠心分離した上清を加熱処理で殺菌したものをを用いる請求項6記載の補助試薬。

【請求項8】 請求項1記載のアウレオバシジウム培養液を用いる移植後の患

者の無菌食。特に骨髄移植後、免疫抑制剤を投与している患者の無菌室での無菌食。

【請求項9】 $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）の使用形態は前処理として5,000回転10分間、さらには12,000回転10分間遠心分離した上清を加熱処理で殺菌したものをを用いる。無菌食の場合は上記殺菌したものをさらに加熱滅菌処理を十分に行った無菌的なものを使用する請求項8記載の無菌食。

【請求項10】請求項1記載のアウレオバシジウム培養液を用いる健康維持および増進のための新規健康補助食品。特に食事摂取不能や嚥下障害を伴う高齢者、またはリハビリテーションを受ける患者の体力・抵抗力維持のための機能的健康補助食品。

【請求項11】 $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）の使用形態は前処理として5,000回転10分間、さらには12,000回転10分間遠心分離した上清を加熱処理で殺菌したものをを用いる請求項10記載の健康補助食品。

【請求項12】請求項1記載のアウレオバシジウム培養液を用いる女性の健康維持、特に妊産婦、更年期障害を持つ女性の生体バランスを調節するための機能的健康補助食品、皮膚などの結合組織を守るコラーゲン類似物質や化粧品。

【請求項13】 $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）の使用形態は前処理として5,000回転10分間、さらには12,000回転10分間遠心分離した上清を加熱処理で殺菌したものをを用いる請求項12記載の健康補助食品、化粧品。

【請求項14】請求項1記載のアウレオバシジウム培養液を用いる病院内感染防止（環境微生物の繁殖防止）に関わる新規素材、特に医療従事者の手、指などの消毒剤。さらに病棟（病室の床の清浄）、入浴不能の患者、寝たきり高齢者の身体の清拭などに関わる新規素材。

【請求項15】 $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）の使用形態は前処理として5,000回転10分間、さらには12,000回転10分間遠心分離した上清を加熱処理で殺菌したものをを用いる請求項14記載の新規素材、消毒剤。

【請求項16】請求項1記載のアウレオバシジウム培養液を用いる環境汚染物質除去に関わる新規素材、特に内分泌攪乱物質（環境ホルモンダイオキシン類

など) 除去のための新規素材。

【請求項 17】  $\beta$ -1.3.-1.6グルカン (アウレオバシジウム培養液) の使用形態は前処理として5,000回転10分間、さらには12,000回転10分間遠心分離した上清を加熱処理で殺菌したものを用いる請求項 16 記載の新規素材。

#### 【発明の詳細な説明】

【0001】

#### 【発明の属する技術分野】

本発明は黒酵母菌 (アウレオバシジウム) を最新の培養技術を用いて製造した  $\beta$ -1.3.-1.6グルカン (アウレオバシジウム培養液) の各種産業分野、特に医療・保健・福祉分野での応用を目的とする。すなわち、健康食品、各種疾病に対する医薬品 (研究および治療用) として、また臨床検査システム (臨床検査キット)、病院内感染防止や環境汚染物質除去に関わる新規素材として応用される。さらに移植後の患者の無菌食品、高齢者や女性 (妊産婦、更年期障害女性) の健康維持等に関わる機能的な健康補助食品としても応用される。

【0002】

#### 【従来の技術】

微生物多糖にはこれまでにいろいろな構造や性質をもつものが見い出されており、ユニークな物性を有するもの、あるいは生理活性を有するものがあり、さまざまな方面から研究開発が行われている (浜田信威: 高分子加工 9-16, 1987, 大野尚仁: 日細菌誌 527, 2000)。多糖類はブドウ糖や果糖など糖類の最小単位、単糖が多数結びついたもので、さまざまな種類がある。そのひとつであるグルカンはブドウ糖のみが結びあってできており、その結合の仕方によって $\alpha$ -グルカンと $\beta$ -グルカンの二種類に分けられる (Hamada N, Tsujisaka Y, Agric Biol Chem 30: 266, 1966)。その内、 $\beta$ -グルカンはアガリクスやシイタケなどのキノコ類、でんぷん、セルロース、酵母などの微生物、紅藻などの海草類などに多く含まれ、特に我々の発明した黒酵母 (アウレオバシジウム) が産生する  $\beta$ -1.3-1.6グルカンは $\beta$ -グルカンの量がキノコ類の約10倍以上含まれ、私たちの健康維持に大きな役割を果たしている (藤井昇:  $\beta$ グルカンの驚異 ベータグルカン研究会 著)。



## 【0003】

微生物多糖の特色としては、ユニークな物性やさまざまな生理活性を有することである。すなわち、物性的には、食品に濃厚性や触感性を与え、増粘剤やゼリー食品の原料として、さらにカードランに代表される多糖体は酸化防止フィルムとして利用されている (Szezesniak AS, Farkas E : J Food Sci 27: 381, 1962, Smiey KM : Food Technol 20: 112, 1966)。また、微生物多糖類は安定性、保水性、分散性などすぐれた特性をもっているため、化粧品、塗料、肥料、製紙、繊維などにも広範囲な用途が考えられている (Jeans A: Extracellular Microbiol Polysaccharides P. A. Sanford, A. Laskin, a. Laskin (eds) (Washington, D.C. American Chemical Society) 1977)。

一方、医薬品への応用としては、デキストランが代用血漿あるいは血流改善剤として、シゾフィラン、スクレログルカン、カードランなどがその生理活性を応用して抗ガン剤として一部利用されている (Komatsu N, Ohkubo S, Kikumoto S, Kimura K, Saito G, Sakai S, Gann 60 : 137, 1969, Singh PD, Whisler RL, Tokuzen R, Nakahara W : Carbohydr Res 37 : 245, 1974)。一般にその作用機序は化学的抗ガン剤のように直接ガン細胞に作用するのではなく、生体の免疫増強によるもので、カワラタケの含蛋白多糖PSK、シイタケの多糖レンチナン、スエヒロタケの多糖シゾフィランはすでにガンの免疫療法剤として市販されているものもある。我々も本発明とは異なったタイプの $\beta$ -グルカンが実験動物の系において、メチルコラントレン-Iで誘導した腫瘍細胞や3LL固形腫瘍に対して抗腫瘍活性をもつことを確かめている (藤井昇、篠原智 : 宮大農報 33: 243, 1986)。このように $\beta$ -グルカンには物性に加えて、生理活性として非常にユニークな特徴や作用のあるものがあり、今後、さまざまな産業分野、特に医療・保健・福祉の分野での応用が期待されている。

## 【0004】

今回、我々が特に注目している点は、最近我々が独自で開発した $\beta$ -1.3.-1.6グルカン (アウレオバシジウム培養液) の生体での生理学的活性作用 (生体のバランスや生体免疫反応の調節作用) である。すなわち、我々は $\beta$ -1.3.-1.6グルカン (アウレオバシジウム培養液) を健康食品、各種疾病に対する医薬品 (研究

および治療用)、移植後の患者の無菌食品、高齢者や女性(妊産婦、更年期障害女性)の健康維持に関わる機能的な健康補助食品、病院内感染防止や環境汚染物質除去に関わる新規素材として、特に、医療・保健・福祉の分野での応用を目ざしている。

## 【0005】

$\beta$ -グルカンの生体での効果、特に生体バランスや生体免疫反応の調節作用については多くの研究が行われてきた。ガンや感染症に対する防御効果などは $\beta$ -グルカンが生体免疫反応をコントロールしていることを示唆するものである。また、免疫担当細胞である単球やマクロファージに $\beta$ -グルカンレセプターが発現していること(Czop JK, Kay J: J Exp Med 173: 1511, 1991, Xia Y, Ross GD: J Immunol 162: 7285, 1999, Czop JK, Valiante NM, Janusz MJ: Prog Clin Biol Res 297: 287, 1989)、さらに、 $\beta$ -グルカンが免疫担当細胞からの炎症性のサイトカイン、例えばインターロイキン $1\beta$ (IL- $1\beta$ )のアンタゴニストであるインターロイキン1レセプターアンタゴニスト(IL-1Ra)の産生(Poutsika DD, Mengozzi M, Vannier E, Sinha B, Dinarello CA: Blood 82: 3695, 1993)、腫瘍壊死因子(tumor necrosis factor- $\alpha$ : TNF- $\alpha$ )、インターロイキン $1\beta$ (IL- $1\beta$ )、血小板活性化因子(platelet activating factor: PAF)の産生を誘導することなども報告されている(Abel G, Czop JK: Int J Immunopharmacol 14: 1363, 1992, Elstad MR, Parker CJ, Cowley FS, Wilcox LA, McIntyre TM, Prescott SM, Zimmerman GA: J Immunol 152: 220, 1994)。

## 【0006】

$\beta$ -グルカンレセプターの詳細な分子構造解析は、このレセプターが生体免疫反応をコントロールしている補体のC3成分に対するレセプター(CR3)で最近、接着分子(インテグリン系のCD11b/CD18分子)そのものであることも明らかにしている(Ress GD, Cain JA, Myones BL, Newman SL, Lachmann PJ: Complement 4: 61, 1987, Thornton BP, Vetvicka V, Pitman M, Goldman RC, Ross GD: J Immunol 156: 235, 1996)。このCR3(CD11b/CD18)分子は主に単球やマクロファージの細胞表面やNK細胞に発現しているレセプターであり、CD11

b/CD18分子に結合した $\beta$ -グルカンがこのレセプター (CR3) 分子を経由して活性化されたNK細胞がガン細胞の破壊や排除に関係していることもわかってきた (Di Renzo L, Yefenof E, Klein E: Eur J Immunol 21 : 1755, 1991, Ross GD, Vetvicka V, Yan J, Xia Y, Vetvickova J: Immunopharmacology 42 : 61, 1999, Yan J, Vetvicka V, Xia Y, Coxon A, Carroll MC, Mayadas T N, Ross GD: J Immunol 163 : 3045, 1999)。

## 【 0 0 0 7 】

$\beta$ -グルカンレセプターからのシグナル伝達様式の解析も進み、このシグナル伝達系に免疫B細胞の核内伝達物質であるNF $\kappa$ Bが密接に関与していることも確認されている (Wakshull E, Brunk-Reese D, Lindermuth J, Fisette L, Nathans RS, Crowley JJ, Tufts JC, Zimmerman J, Mackin W, Adams DS: Immunopharmacology 41 : 89, 1999)。また、ガンの治療モデル実験では、 $\beta$ -グルカンが補体C3成分のレセプター (CD11b/CD18分子) であることから (Yan J, Vetvicka V, Xia Y, Coxon A, Carroll MC, Mayadas TN, Ross GD: J Immunol 163 : 3045, 1999)、このレセプターを介した経路がガンの特異抗体でオプソニン化されたガン細胞の破壊に効果的であると報告している (Xia Y, Vetvicka V, Yan J, Hanikyrova M, Mayadas T, Ross GD: J Immunol 162 : 2281, 1999)。一方、免疫反応に影響を与える薬剤と $\beta$ -グルカンレセプターとの機能的実験も行われており、特に、 $\beta$ -グルカンレセプター (CD11b/CD18分子) がグルココルチコイドでそのレセプター機能が亢進することなど、新たな $\beta$ -グルカンの生体免疫系での役割が判明してきている (Yashioka S, Ohno N, Miura T, Adachi Y, Yadamac T : FEMS Immunol Med Microbiol 21 : 171, 1998, Kay J, Czop JK: Immunology 81 : 96, 1994)。

## 【 0 0 0 8 】

$\beta$ -グルカンのin vivo (動物実験) での効果も検討されている。すなわち、この研究は $\beta$ -グルカン投与マウスが致死量の放射線を受けても延命効果を発揮すると言うもので、この作用機序としては $\beta$ -グルカンが血液造血細胞 (造血幹細胞) を効果的に刺激し、免疫担当細胞を成熟過程へと方向づけている結果であると考えられている (Patchen ML, Mac Vitte TJ, Brook I: Methods Find Exp

Clin Pharmacol 8 : 151, 1986)。この事実は、 $\beta$ -グルカンが造血幹細胞の分化成熟にもある種の効果を与えている結果として大変注目されている。さらに、 $\beta$ -グルカンが結核感染症やストレプトコッカスミュータンスの感染防御にも効果を示すことが確認されている (Hetland G, Lovik M, Wiker HG : Scand J Immunol 47 : 548, 1998, Jespersgaard C, Hajishengallis G, Huang Y, Russell MW, Smith DJ, Michalek SM : Infect Immun 67 : 6543, 1999)。これらの結果は主に $\beta$ -グルカンが生体の免疫増強効果を発揮していることを示唆するものである。一方、これらの生体免疫増強効果は細胞レベルでは、多くの細胞内伝達物質が関わっており、最近、このシグナル伝達系に免疫系の活性化や制御をコントロールしているmitogen activating protein kinase (MAPK)やカルシウムが密接に関わっていることも判明してきている (McLeish KR, Klein JB, Coxon PY, Head KZ, Ward RA : J Leukoc Biol 64 : 835, 1998, Mork AC, Helmke RJ, Martinez JR, Michalek MT, Patchen ML, Zhang GH : Immunopharmacology 40 : 77, 1998)。

## 【0009】

臨床的に非常に興味あるデータも報告されている。すなわち、血漿中の $\beta$ -グルカン類似物質が肺炎などで上昇することで、この事実は血漿中の $\beta$ -グルカン類似物質の動態が肺炎の治療指標として有益であることを示唆するものである。また、この血漿中の $\beta$ -グルカン類似物質がエイズ様症状をともしないカリニ肺炎でも上昇することから、 $\beta$ -グルカン類似物質の臨床的な、特に治療・診断のモニタリングとしての有効性が再確認されてきている (Teramoto S, Sawaki D, Okada S, Ouchi Y : J Med Microbiol 49 : 393, 2000)。

## 【0010】

一方、我々が発明した $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）は本発明の実施例にも示すように、既存の $\beta$ -グルカンには認められない非常にユニークな生理活性を示すと共に、既存の $\beta$ -グルカン以上の生体のバランス（生体免疫反応）調節機能が備わっている $\beta$ -グルカンあることが明らかになり、今後、 $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）の各種産業分野での幅広い応用が期待される。

$\beta$ -1.3-1.6グルカンを主成分とするアウレオバシジウム培養液を製造するために使用した微生物であるFERM P-18099の科学的性質及び分類学的位置と菌学的特徴は次の通りである。

#### 科学的性質及び分類学的位置

##### (科学的性質)

本菌は高粘稠の高分子多糖を産生する。本物質はエタノールで容易に凝集して簡単に回収できる。本多糖は $\beta$ 型で、主鎖は1, 3結合であり、3と6の位置より分岐をもつ酸性多糖である。有機酸としてリンゴ酸、リン酸などのカルボン酸を含有する。又、アルミニウムイオンなどにより容易に凝集する。本物質は飼料として発育促進や排水処理にも有効であり、免疫を有する食品添加物、機能性食品として有効である。

##### (分類学上の位置)

ポテトデキストロース寒天斜面培養上、25℃、7日間培養で黒褐色のコロニーを形成する。コロニー周縁は糸状様発育で次第に淡黒褐色となる。細胞は糸状様で、時に分節胞子、酵母様の出芽分生子、卵形の酵母様単細胞、時として厚膜胞子細胞も形成される。発育温度25℃、グルコース、フラクトース、ガラクトースなどのヘキソース、スクロース、又デンプンを分解する。培養液は顕著な粘稠になる。

菌学的性質から不完全菌類、黒色菌科の*Aureobasidium pullulans*と近縁。

##### 分離菌の菌学的特徴

コロニーは初め表面平滑で灰白色、粘液性、光沢のある油滴状（脂肪様）の酵母様に発育し、その周縁から糸状の菌体が放射状に成長し、ちぢれた様な糸状で丁度樹枝状発育をする。この糸状菌体は培地表面のみならず培地中にもよく発育する。しばらくするとコロニー表面に淡暗褐色の斑点が点々と現われ次第に黒色の斑点になり遂に全面が暗黒色となる。この糸状菌体に淡褐色の楕円又は卵形の多数の分生子を側生する。この分生子は容易にばらばらになる。一方油滴状のコロニーの表面にも点々と分生子をつける。

糖類を含んだ培養液は非常に粘稠性となり、液面に厚いコロニーで皮革の黒色培苔を生ずる。最適発育温度は20～25℃でブドウ糖、シヨ糖などの糖類から

アルコール類、有機酸類を生成し、又特有の芳香を有する。

### 1. 培養的特徴

(イ) 固体培地：バレイシヨ、グルコース寒天培地上最初コロニーは表面平滑、透明、光沢ある油滴状、粘稠の灰白色の酵母様で、コロニーの周縁から放射状にちぢれた糸状様の丁度樹枝状の菌体が発育し、この糸状様菌体は培地表面のみならず、培地中にもよく発育する。やがて樹枝様のところどころの部分黒褐色になる。培養して3～4日たつとコロニー表面に淡暗褐色の斑点が点々と現れるが、以後次第に淡暗黒色になり全面に広がり、遂に全体が黒色になる（培養7日）。尚ツアペツク寒天培地上では発育はおそいが培養的特徴は前記の様である。コロニー表面が全面黒色になるのに3週間ぐらいかかる。

(ロ) 液体培養：バレイシヨ、グルコース培地中点々と浮遊状態に菌体が発育し（培養3日）、次第にコロニーが増え、やがて（培養7日）液中に粘性のコロニーが充満する。そして管壁に暗褐色の菌苔が現れ、次第に液面にも出来る（培養15日）。この菌蓋はゼラチナスな粘性のある厚いものである。

尚ツアペツク培地中にも同様に発育するが非常におそく菌体も少なく、約3週間で液面にかなりの黒色菌苔をつくる。

### 2. 形態的特徴

若い細胞は透明な糸状のちぢれた樹枝状で、菌体（糸状様）はところどころから黒く卵形の胞子様のものが側生する。又油滴状のコロニーはその中に点々と黒色の胞子様のものが着生する。これは衝撃をあたえたとばらばらになる。

### 3. 生理的特徴

最適発育温度は20～25℃、グルコース、シユークロースなどから粘性物を生成又グルコースなどの糖類から、アルコール類、有機酸類を生ずる特有の芳香を有する。

【0011】

【発明が解決しようとする課題】

以上のようにβ-グルカンには物性と生理学的特性から生体のバランスを調節する非常に興味深い物質であることが判明してきた。さらに本発明の実施例にも示すように、我々の発明したβ-1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）

は既存の $\beta$ -グルカン以上のユニークな特性を示すこともわかってきた。しかしながら、 $\beta$ -グルカンの詳細な作用機構や産業上での応用、特に医療・保健・福祉の分野に関してはまだ未解明な点も多いのが現状である。そこで、我々は独自に開発した $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）の各種産業分野、特に医療・保健・福祉分野での応用を試みるための基礎的な研究を試みている。今回の産業上での応用に関しては健康食品、各種疾病に対する医薬品（研究用、治療用、臨床検査キット）、病院内感染防止または環境汚染物質除去に関わる新規素材（微生物繁殖防止剤）、移植後の患者の無菌食、高齢者や女性の健康維持（妊産婦、更年期障害女性）のための機能的健康補助食品に関するものである。このなかで特に早期に応用可能な分野としては人の健康を維持し、疾病や生活習慣病を防止するための機能的健康食品や医薬、すなわち、医療・保健分野での応用である。さらにそれに伴って高齢者や女性の健康維持に関して、または患者の、特に無菌室での患者の無菌食の応用や病院内感染防止または環境汚染物質除去に関わる新規素材（微生物繁殖防止剤）などは早急に産業上での応用が可能である。

#### 【0012】

この発明の発明者らは最新の培養技術で培養された黒酵母菌（アウレオバシジウム）の産生する $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）の各種産業分野での応用として、生体免疫反応に与える影響・効果を最新の免疫学的手法を取り入れ解析を行っている。その結果、この $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）が生体免疫反応の主役を演じているリンパ球の数を増やすこと、DNA合成能（細胞分裂）を誘導すること、また単球系モデル細胞の形態変化や細胞膜表面上の機能的な分子（レセプター）の修飾を誘導することなど、生体免疫反応を高める効果があることを見い出している。さらに $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）に手・足に付着した一般微生物（環境微生物）の増殖を抑制する作用があることも見い出している。現在までに一部の $\beta$ -グルカンで生体免疫反応を高め、種々の反応を通して抗ガン作用や感染防止効果があることが報告されているが、我々の発明した $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）は、今まで報告された $\beta$ -グルカンとは異なった非常にユニーク

な物性や生理活性作用を示すことが判明してきている。以上の事実は、我々が最新培養技術で製造した $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）がさまざまな産業分野（医療・保健・福祉さらには食品工業）で応用可能な新規の $\beta$ -グルカンであることを示すものである。

## 【0013】

この発明で用いられる $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）は我々独自で開発改良を加えた最新培養技術で産生された $\beta$ -グルカンである。この $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）にはキノコの約10倍量の $\beta$ -グルカンが含まれている。

## 【0014】

$\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）の生体免疫系への影響・効果を解析するために健常人の末梢血から末梢リンパ球を常法により分離する。次ぎに分離されたリンパ球を $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）添加群と無添加群に分け、培養液にて一定期間培養し、 $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）のリンパ球数、リンパ球の細胞分裂、IgG抗体産生量、サイトカイン産生に与える影響を検討する。また、位相差顕微鏡を用いてその形態変化を観察する。さらに $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）培養後のリンパ球細胞表面分子（レセプター）の検討、ガン細胞（白血病細胞）の増殖に与える影響、 $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）の生体に付着した微生物の除去効果などを検討する。本実施例に示す培養液としてはRPMI1640に10% fetal calf serum (FCS)や20% human serum (HS)を加えたものを用いる。

## 【0015】

リンパ球の数の算定には血球計算板を用いて位相差顕微鏡下で観察、算定する。リンパ球の細胞分裂(DNA合成能の測定)には一般的な方法を用いる。すなわち、細胞周期に関わるDNA合成能をアイソトープであるトリチウムサイミジン( $^3\text{H}$ -thymidine)を用い、その取り込み量を液体シンチレーションカウンターで測定するものである（一分間あたりのカウント数cpmで表す）。

## 【0016】



$\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）によるヒト末梢血リンパ球からの抗体産生量、すなわち、免疫細胞であるB細胞からのIgG抗体産生量の測定は酵素抗体法を用いて測定する。すなわち、常法に従い、2抗体酵素抗体、enzyme immunoassay (EIA)法を用いて、実際の培養液中の抗体量を測定する。抗体量を測定する方法は種々あるが、例えばプラーク法を用いた方法、オクテロニー法、蛍光抗体法などがある。本実施例で用いたEIA法は感度が非常に高く、少量の材料でも測定可能であることから免疫学的検査法として常用されている方法である。

## 【 0 0 1 7 】

$\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）によるリンパ球への影響を検討するために、免疫系の中樞に密接に関わっているサイトカイン（インターロイキン、インターフェロン）の産生量を酵素抗体法で測定する。酵素抗体法は血清や培養液中のサイトカイン量を測定する方法で、現在種々の会社からキットが販売されている。今回はヒトの免疫系に密接に関わるサイトカイン（インターロイキン1、2、4、6、インターフェロン $\gamma$ ）を本方法を用いて測定する。このサイトカインの量やその動態は生体の免疫システムを評価するために非常に有益な方法である。

## 【 0 0 1 8 】

$\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）によるリンパ球の形態変化を検討するために、 $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）で培養されたリンパ球を位相差顕微鏡下で観察する。次にその形態変化、特に細胞の形、細胞表面のラッフル構造の変化を観察し、写真撮影する。今後は走査型の電子顕微鏡を用いてより詳細に細胞の形態を観察する予定である。

## 【 0 0 1 9 】

$\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）で培養したリンパ球またはモデル細胞表面分子（レセプター）の動態変化に検討に関してはフローサイトメトリー法(fluorescence activated cell sorter : FACS)を使用する。この方法は免疫学的解析手段として、細胞表面抗原、レセプターの動態を解析し得る最新鋭の方法である。この測定は細胞表面に特異的に反応するモノクローナル抗体

と蛍光で標識した抗体を用いて行う方法で、実際には蛍光強度をレーザー光反射量を取り込んでコンピューターで画像解析し、結果をヒストグラム化する方法である。

#### 【0020】

$\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）のガン細胞、特に白血病細胞の増殖に与える影響は、ある一定期間、 $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）で培養されたガン細胞の生死をもって判定する。すなわち、本法は $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）で培養された白血病細胞を回収し、血球計算板を用いてガン細胞の生死をカウントし、ガン細胞の増殖度を検討するものである。一部の実験では染色液を用いて細胞を実際に染色し、 $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）のガン細胞の増殖度に与える影響を検討する。

#### 【0021】

$\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）の環境微生物の除去効果の検討には、パームスタンプ（普通寒天培地）（手のひら用）を用いる。この方法は、パームスタンプ上で増殖した微生物のコロニーをカウントする方法で、皮膚表面に付着した環境微生物の数を簡単に検討できる方法である。今回は寒天培地としてトリプトソイ普通寒天培地（培地：トリプトン、ソイペプトン、塩化ナトリウム、寒天）を用いたが、例えば病院内感染の主な微生物であるブドウ球菌を調べる場合にはマンニット食塩寒天培地、食中毒などに関係するサルモネラ菌や大腸菌群などにはSS(Salmonella-Shigella) 寒天培地やドリガルスキーの寒天培地などの選択寒天培地などを用いる。それぞれの寒天培地にはフェノールレッドやBTB（ブロムチモールブルー）などのpH指示薬が入っており、培地の色を判定することで微生物の増殖を知ることができる。

#### 【0022】

##### 【実施例】

<実施例1>  $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）の末梢血リンパ球数に与える影響

健常ヒト末梢血リンパ球に各種濃度の $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジ

ウム培養液)を添加し、6~7日間、37℃で培養した。培養後、リンパ球数を血球計算盤を用いて計測した。その結果、図1に示すように、ある一定濃度の $\beta$ -1.3.-1.6グルカン(アウレオバシジウム培養液)は末梢血リンパ球の数を対照群( $\beta$ -1.3.-1.6グルカン無添加群)と比べて約1.2~1.5倍の増加させる傾向があった。また、3年以上 $\beta$ -1.3.-1.6グルカン(アウレオバシジウム培養液)を飲み続けている健康者からのヒト末梢血リンパ球を取り出し、試験管の中で再び至適濃度の $\beta$ -1.3.-1.6グルカン(アウレオバシジウム培養液)を添加し、その形態変化を検討したところ、 $\beta$ -1.3.-1.6グルカン(アウレオバシジウム培養液)添加群は無添加群に比べて著明な細胞のプラスト化(細胞分裂像)が認められた(図2:写真)。

## 【 0 0 2 3 】

<実施例2> $\beta$ -1.3.-1.6グルカン(アウレオバシジウム培養液)のIgG抗体産生能に与える影響

健康ヒト末梢血リンパ球に各種濃度の $\beta$ -1.3.-1.6グルカン(アウレオバシジウム培養液)を添加し、7日間、37℃で培養した。培養後、培養上清中の抗体(IgG)の濃度を酵素抗体法(2抗体EIA法)で調べた。その結果、表1に示すように $\beta$ -1.3.-1.6グルカン(アウレオバシジウム培養液)は末梢血リンパ球のヒトIgG抗体の産生には直接的な影響はみられなかった。この結果は $\beta$ -1.3.-1.6グルカン(アウレオバシジウム培養液)が生体で副作用を起こしにくいことを示唆するものである。

## 【 0 0 2 4 】

【表 1】

表1  $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）のIgG抗体産生能に与える影響

$\beta$ -1.3.-1.6グルカンの濃度(mg/ml)	IgG抗体産生濃度(ng/ml)
0	668
7.5	835
0.75	592
0.35	663
0.18	553

## 【0025】

<実施例3>  $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）のサイトカイン産生に与える影響（1）

健常ヒト末梢血リンパ球に一定濃度（最終濃度400倍）の  $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）を添加し、5日間、37℃で培養した。培養後、培養上清中のサイトカイン（インターロイキン1 $\beta$ ：IL-1 $\beta$ とインターロイキン：IL-2）の濃度を酵素抗体法（enzyme immunoassay：EIA法）で調べた。その結果、表2に示すように  $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）添加群、無添加群ともその産生量に著しい差は認められなかった。この結果は  $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）が生体で副作用を起こしにくいことを示唆するものである。

## 【0026】

【表 2】

表2  $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）のサイトカイン産生に与える影響

培養	サイトカイン産生	
	IL-1 $\beta$	IL-2
無添加	< 10pg/ml	< 0.8 U/ml
$\beta$ -1.3.-1.6グルカン （アウレオバシジウム培養液）添加	< 10pg/ml	< 0.8 U/ml

## 【0 0 2 7】

<実施例 4>  $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）のサイトカイン産生に与える影響（2）

単球系モデル細胞株に一定濃度（最終濃度20倍）の $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）を添加し、2～4日間、37℃で培養した。培養後、培養上清中の各種サイトカイン（インターロイキン1 $\beta$ ：IL-1 $\beta$ 、インターロイキン-4：IL-4、インターロイキン-2：IL-2、インターロイキン6：IL-6、インターフェロン $\gamma$ ：IFN- $\gamma$ ）の濃度を酵素抗体法（enzyme immunoassay：EIA法）で調べた。その結果、表3に示すように $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）添加群は無添加群と比較してIL-6の産生量が約20倍以上認められた。

## 【0 0 2 8】

【表3】

表3  $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）のサイトカイン産生に与える影響

培養	サイトカイン産生				
	IL-1 $\beta$	IL-2	IL-4	IL-6	IFN- $\gamma$
無添加	< 10pg/ml	< 0.8 U/ml	< 2.0pg/ml	2.0pg/ml	< 0.1 IU/ml
$\beta$ -1.3.-1.6グルカン （アウレオバシジウム培養液） 添加	< 10pg/ml	< 0.8 U/ml	< 2.0pg/ml	49.5pg/ml	< 0.1 IU/ml

## 【0029】

<実施例5>  $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）の細胞分裂（DNA合成能）に与える影響

健康ヒト末梢血リンパ球および骨髓移植後の患者リンパ球に最終濃度（400倍）の $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）を添加し、5日間、37℃で培養した。5日後、トリチウムサイミジン（1 $\mu$ Ci）を加え、 $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）の末梢血リンパ球に与える細胞分裂（DNA合成能）を調べた。その結果、表4に示すように、 $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）添加群は無添加群に比べて健康人由来の末梢血リンパ球のDNA合成能を平均約4.5倍亢進させることがわかった。一方、骨髓移植後の患者の場合にも部分的ではあるが $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）に細胞分裂を促進する症例も認められた（表5）。

## 【0030】

【表4】

表4  $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）のDNA合成能に与える影響（健常人の場合）

	DNA合成能 (cpm)		SI (刺激指数)
	末梢血リンパ球	$\beta$ -1.3.-1.6グルカン添加 (アウレオバシジウム培養液)	
	無添加		
SA	624	851	1.4
TS	444	2067	4.7
YA	460	1232	2.7
IS	238	2177	9.1

cpm : count per minute

SI : stimulation index

【0031】

【表5】

表5  $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）のDNA合成能に与える影響（骨髓移植患者の場合）

末梢血リンパ球	移植形態	DNA合成能	
		刺激指数 (SI)	
		$\beta$ -1.3.-1.6グルカン (アウレオバシジウム培養液) の刺激	
		1次刺激	2次刺激
SU	骨髓移植患者（同種骨髓移植）	2.7	2.7
AI	骨髓移植患者（同種骨髓移植）	3.6	5.2
KM	骨髓移植患者（同種骨髓移植）	3.6	2.1
NO	骨髓移植患者（自家骨髓移植）	2.3	2.7
TM	骨髓移植患者（同種骨髓移植）	1.2	0.6
ZT	骨髓移植患者（自家骨髓移植）	2.0	2.2
YK	さい帯血移植患者（同種移植）	1.0	1.3
SF	さい帯血移植患者（同種移植）	1.2	0.9

SI : stimulation index

## 【0032】

<実施例6>  $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）のガン細胞の増殖に与える影響

各種白血病細胞に  $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）（最終濃度20倍）を添加し、1~3日間、37℃で培養した。培養後、白血病細胞の細胞数を血球計算盤を用いて計測し、白血病細胞の増殖に対する影響を検討した。その結果、図3、図4、図5、図6に示すように  $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）は今回使用したガン細胞の増殖を抑制する傾向を示した。さらにその一部にプログラム死（アポトーシス）に関与する所見も認められた。

## 【0033】

<実施例7>  $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）の単球/マクロ



ファージモデル系細胞表面分子（レセプター分子）の動態に与える影響

単球/マクロファージモデル系細胞に $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）（最終濃度20倍）を添加し、24時間、37℃で培養した。24時間後、細胞を回収し、各種ヒト細胞膜抗原（レセプター：CD抗原）の動態を各種モノクローナル抗体を用いた間接蛍光抗体法（フローサイトメトリー法）で解析した。今回は特に免疫系に密接に関与する接着分子に注目し、その動態で検討した。その結果、図7に示すように、 $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）で培養された単球/マクロファージモデル系細胞の細胞表面のCD11aおよびCD49d分子のdown-regulationが認められた。

#### 【0034】

<実施例8>  $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）の環境微生物繁殖（増殖）防止効果

医療・保健・福祉の分野での応用の一つとして生体に付着している環境微生物の除去は重要な課題であると考えられる。このことは院内感染を防止する意味でも大切なことである。そこで、 $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）に手、足、身体に付着した環境微生物の増殖を防止する効果があるのかどうかパームスタンプ（手のひら用）を用いて検討した。実験群を2群設けて実験を行った。実験群1は対照群で、そのまま手をパームスタンプにつけ、約20秒間接触させた。一方、実験群2は $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）で手のひらを拭き、乾くまで約5分間放置した。放置後、実験群1と同様に手をパームスタンプに手のひらをつけ約20秒間接触させた。1～2日間、室温で培養し、微生物の増殖（コロニー数）を観察し、手ひらの環境微生物による汚染度を検討した。図8はその結果を示したものである。結果に示すように $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）で手のひらを拭かなかった対照群は数多くの環境微生物が検出されたが、 $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）で手を拭き、乾くまで放置しておいた実験群からはほとんど微生物のコロニーが検出されなかった。これは $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）に環境微生物の増殖を抑制する作用があること示している。携帯用の消毒剤として、あるいは高齢者で入浴不可能な人のからだの清拭、さらには病院内感染防

止、環境汚染物質の除去に役立つものと考えられる。

【0035】

【発明の効果】

この発明によって製造された $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）は従来知られている $\beta$ -グルカンとは全く異なるユニークな物性や生理活性を持つことが判明した。特に生体の免疫反応に与える効果としては、ヒトの末梢血リンパ球の数や細胞分裂、さらには免疫反応をコントロールしている代表的なサイトカイン（インターロイキン6：IL-6）の産生を誘導することが明らかになった。また $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）はガン細胞、特に血液のガンである白血病細胞の増殖を効果的に抑制した。これには部分的に細胞死（プログラム死：アポトーシス）が関与しているものと考えられる。すなわち、 $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）が直接ガン細胞に作用し、細胞死を誘導することはガンの臨床治療の可能性を示唆するものである。特に、直接患部に投与できる腫瘍やガン細胞には効果が期待された。

【0036】

$\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）の免疫反応を制御する接着系の分子に対する影響としては、単球系モデル細胞に発現する接着分子（インテグリン系）CD11aおよびCD49d分子の発現抑制（down-regulation）が認められた。この事実は非常に興味ある知見で、特にCD11a分子は小児の下痢症を起こすロタウイルスのレセプター分子であることから、本実施例に示すように、 $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）がCD11a分子のdown-regulationを誘導することはロタウイルスの吸着、侵入を防止できる所見で、 $\beta$ - $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）にウイルス感染症の予防、さらにはワクチンとしての機能があることが期待できた。またCD49d分子もインテグリン系の接着分子で、生体の免疫反応を調節するためには非常に重要な分子で、特に慢性関節リウマチ患者の関節滑膜への浸潤Tリンパ球には特に強く関与していると考えられている。このCD49d分子もCD11a分子と同様、 $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）でその発現がdown-regulationすることは $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）が抗炎症剤であるステロイド系の薬剤に

匹敵する効果と仮定すると、 $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）が慢性関節リウマチや各種自己免疫疾患の治療に使える可能性があることを強く示唆した。

## 【0037】

一方、本実施例では $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）の生体免疫反応の調節作用とは異なって、 $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）の新たな効果が環境微生物繁殖防止効果として示された。これは $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）が手、足、身体の清潔度を保つ新規素材として可能性を強く示唆するもので、携帯用の消毒剤、高齢者で入浴不可能な人の身体の清拭、さらには病院内感染の防止や環境汚染物質の除去として非常に有益であると考えられた。

## 【0038】

以上、本実施例から本発明の $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）は生体のバランス（生体免疫反応）調節する機能的健康食品や医薬品として安全で非常に素晴らしい物質であると考えられた。さらに、この $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）の応用範囲は本実施例で示している医療・保健・福祉分野以外にもさまざまな分野での広範囲な応用が可能である。

## 【図面の簡単な説明】

【図1】  $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）の末梢血リンパ球数に与える影響を示した図表である。

【図2】  $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）の末梢血リンパ球の形態変化に与える影響を示した写真である。

【図3】  $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）のガン細胞(u-937)の増殖に与える影響を示した図表である。

【図4】  $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）のガン細胞(Molt-4)の増殖に与える影響を示した図表である。

【図5】  $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）のガン細胞(P30/OHK)の増殖に与える影響を示した図表である。

【図6】  $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）のガン細胞(Ra

ji)の増殖に与える影響を示した図表である。

【図7】  $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）の単球/マクロファージ系モデル細胞表面分子（レセプター分子）の動態に与える影響を示した解析図である。

【図8】  $\beta$ -1.3.-1.6グルカン（アウレオバシジウム培養液）の環境微生物繁殖（繁殖）に与える影響を示した。

【書類名】 図面

【図1】

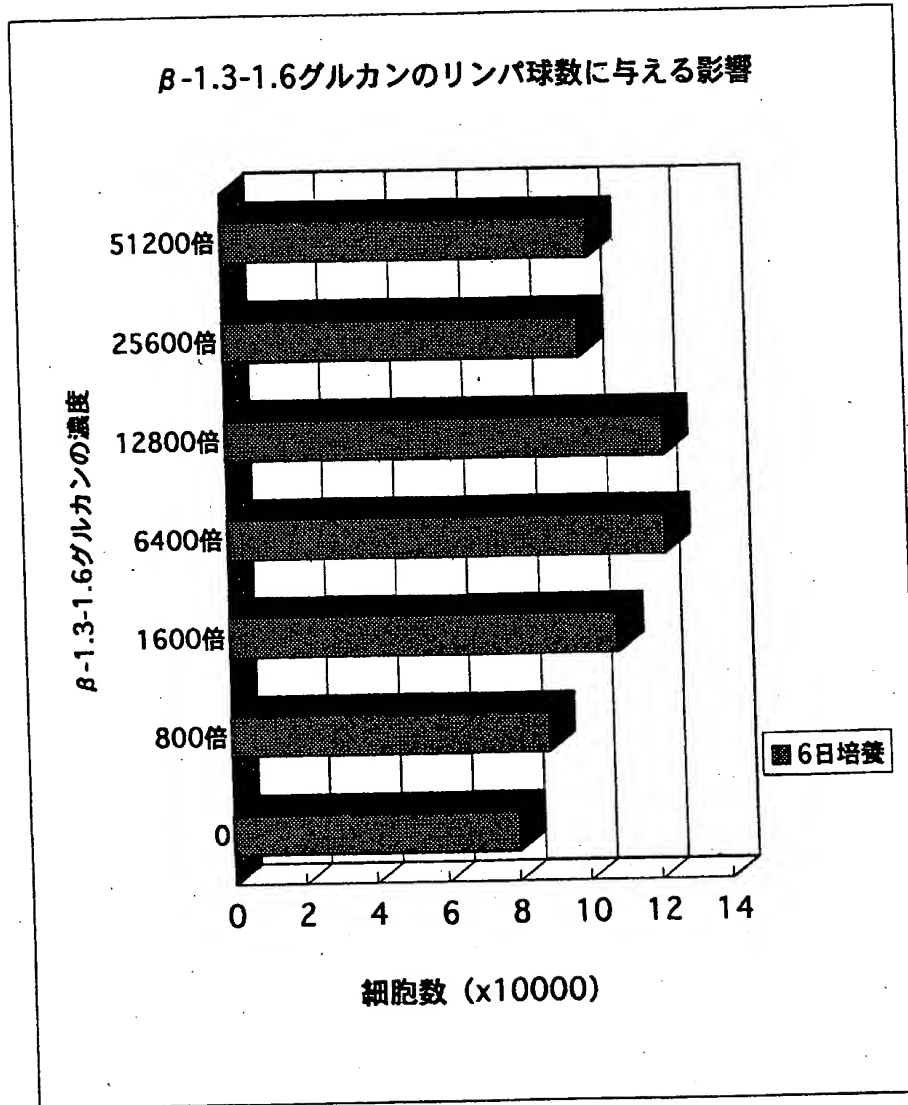
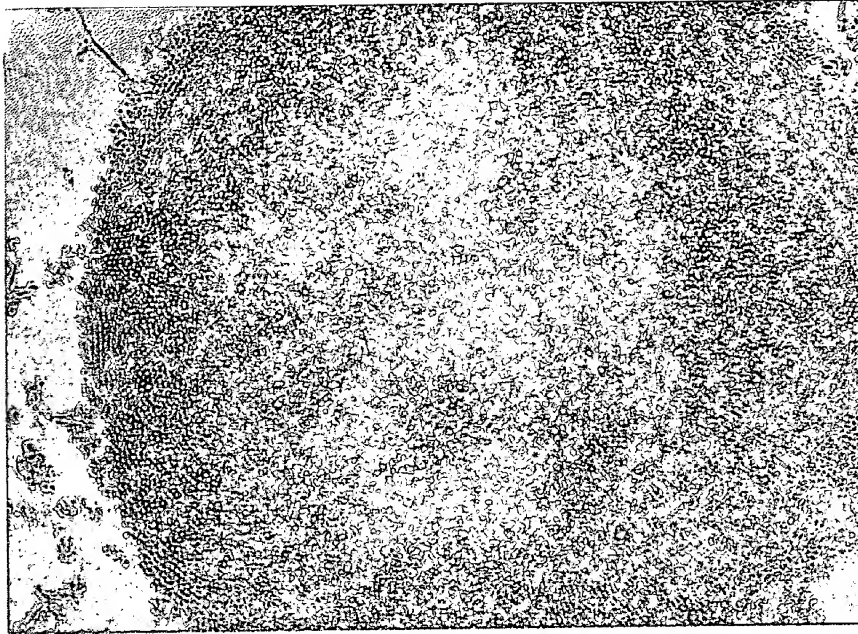


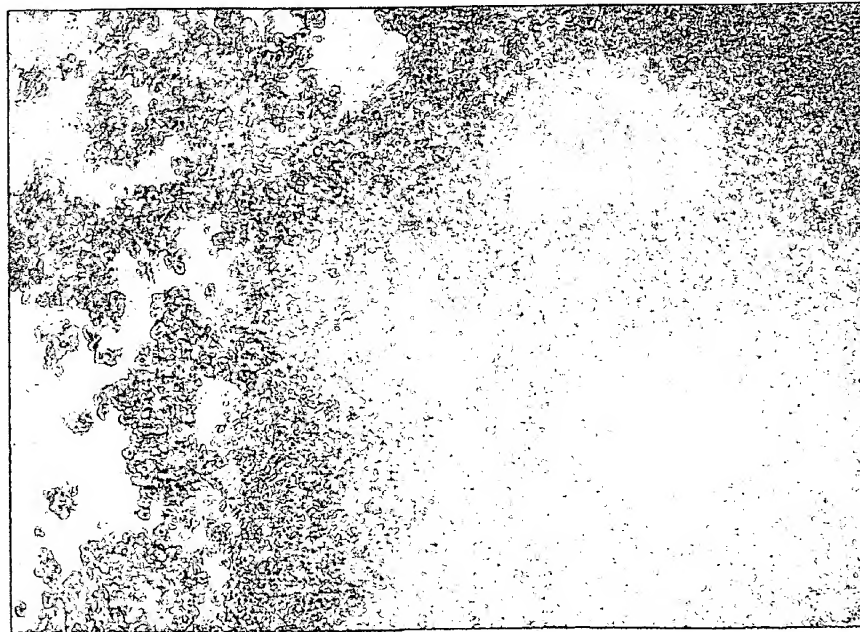
図1

$\beta$ -1.3.-1.6グルカン (アガロシカ培養液)の末梢血リンパ球数に与える影響

【図2】



無添加



$\beta$ -1.3.-1.6グルカン(アウロハシウム培養液)添加

図2：写真  $\beta$ -1.3.-1.6グルカン(アウロハシウム培養液)の抹消血リンパ球の形態変化

に与える影響

【図3】

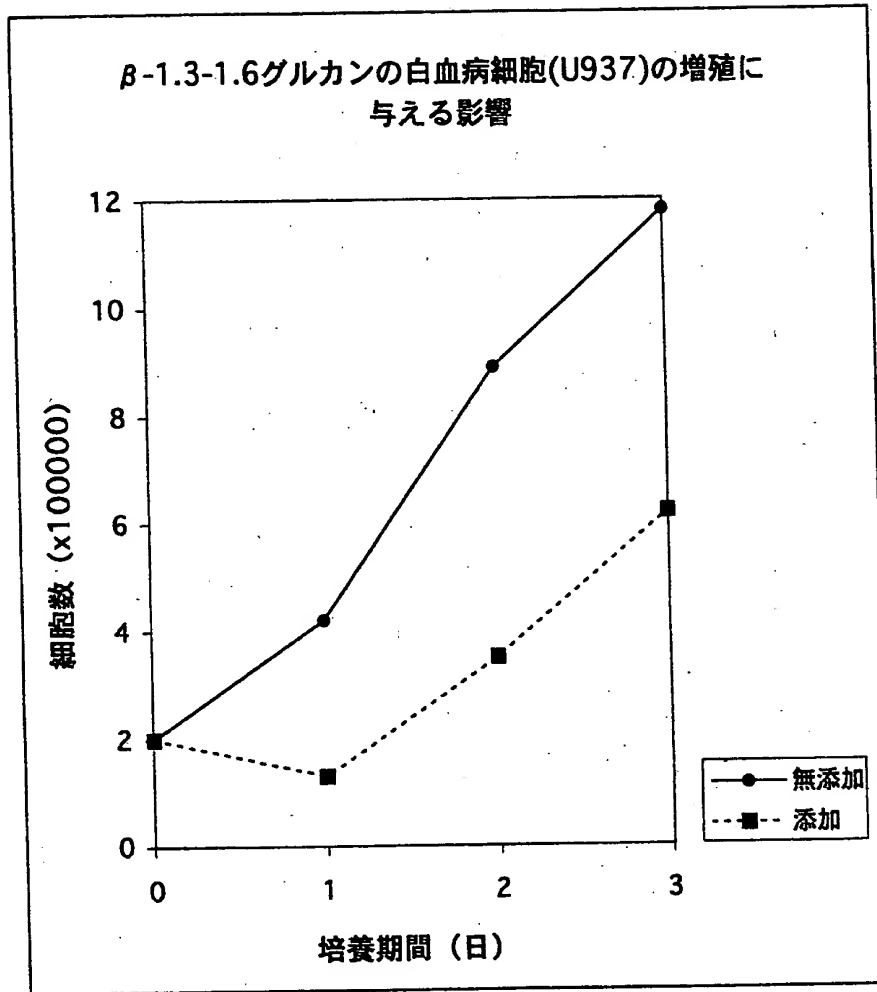


図3  $\beta$ -1.3-1.6グルカン(アラビノシガラA培養液)の白血病細胞の増殖に与える影響

【図4】

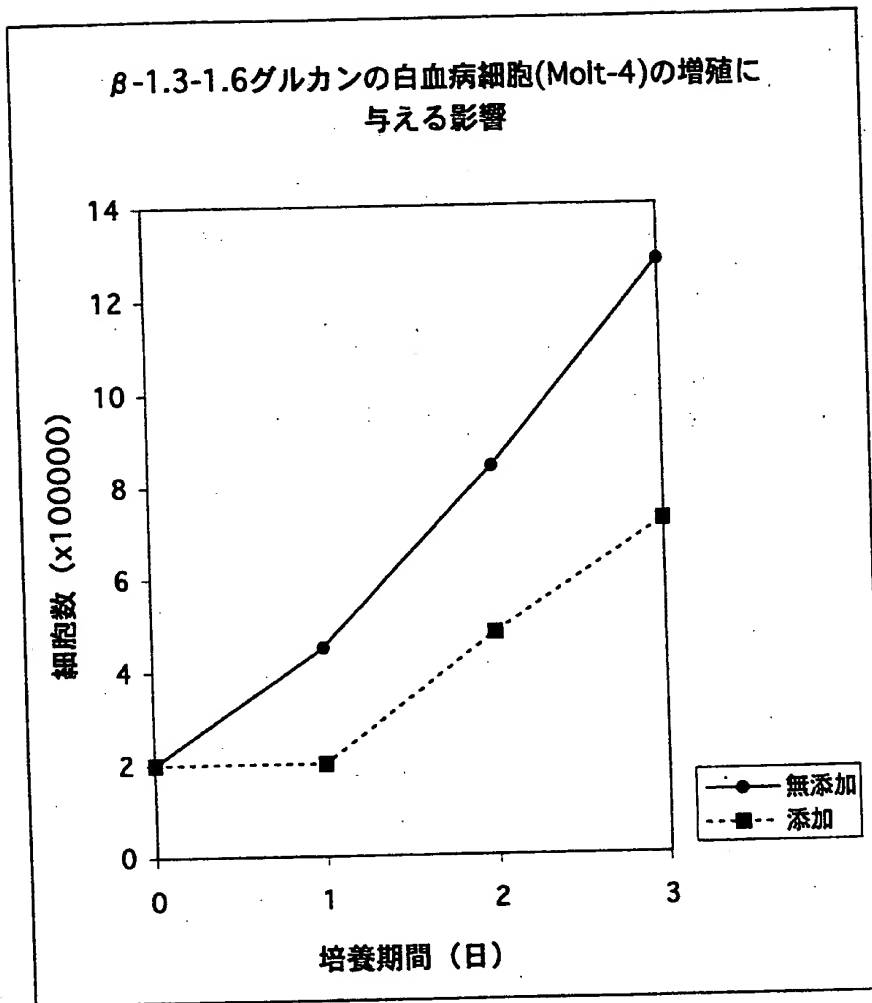


図4  $\beta$ -1.3-1.6<sup>糖</sup> (アロハ<sup>糖</sup>シ<sup>糖</sup>AM培養液) の<sup>糖</sup>細胞の増殖に与える影響



【図5】

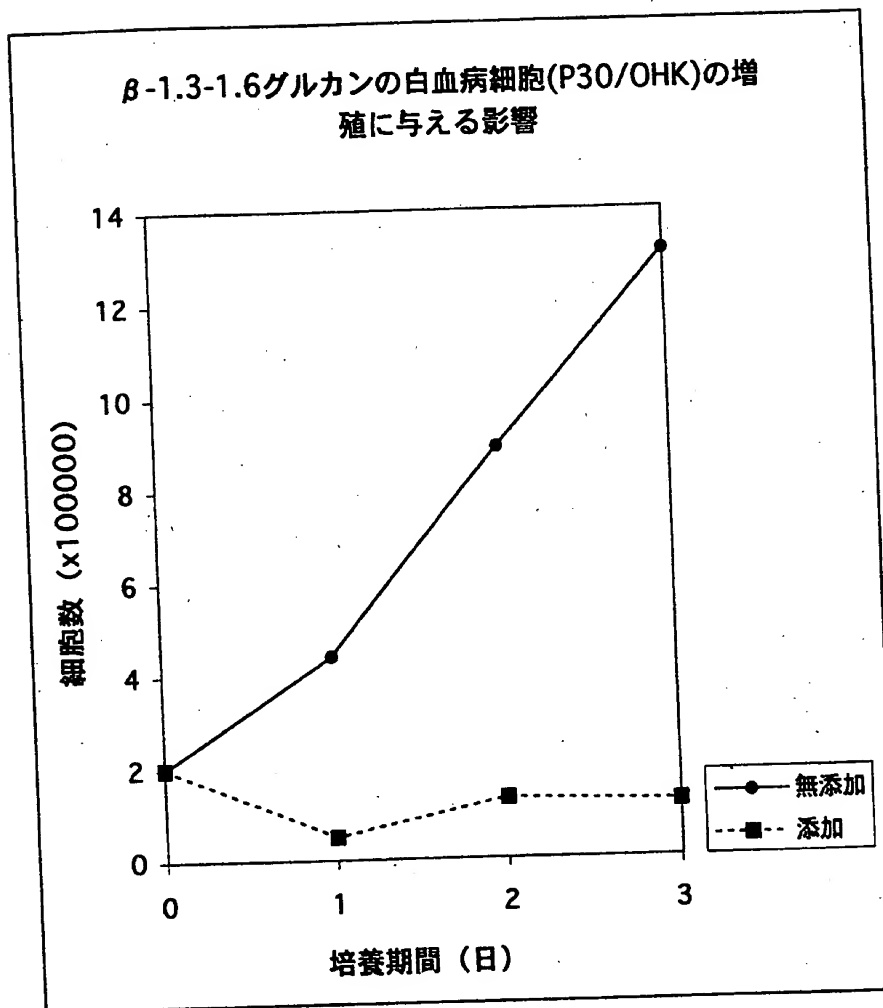


図5  $\beta$ -1.3-1.6グルカン(アガロシウム培養液)の白血病細胞の増殖に与える影響

【図6】

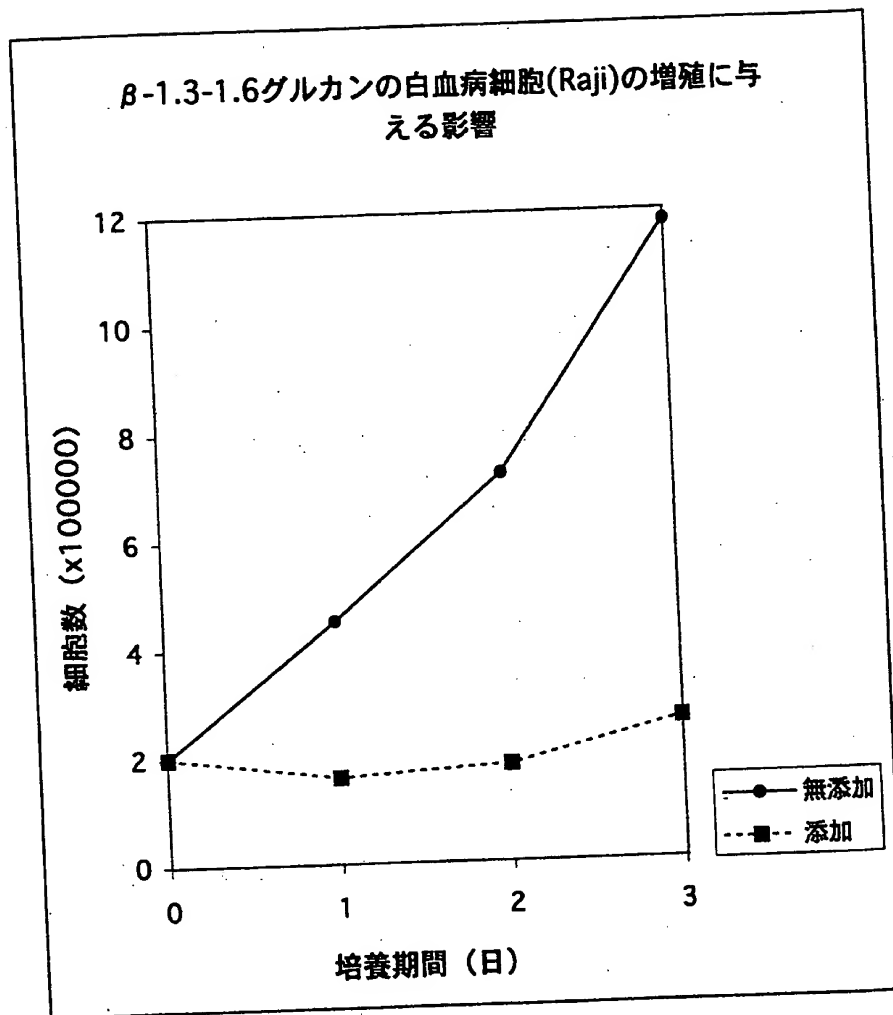


図6  $\beta$ -1.3.-1.6)  $\mu$ g (アミノペプチド培養液) のがん細胞の増殖に与える影響

【図7】

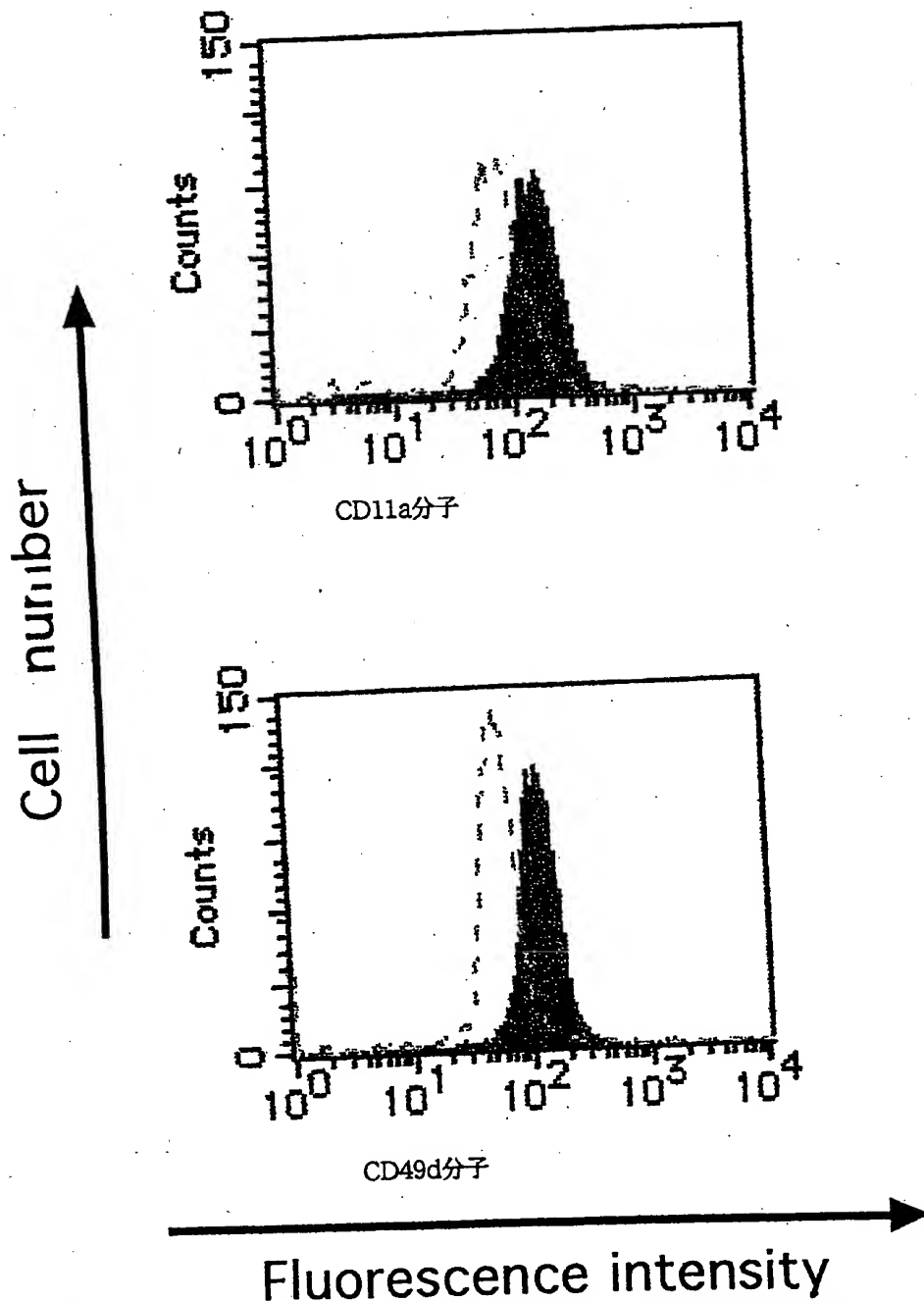
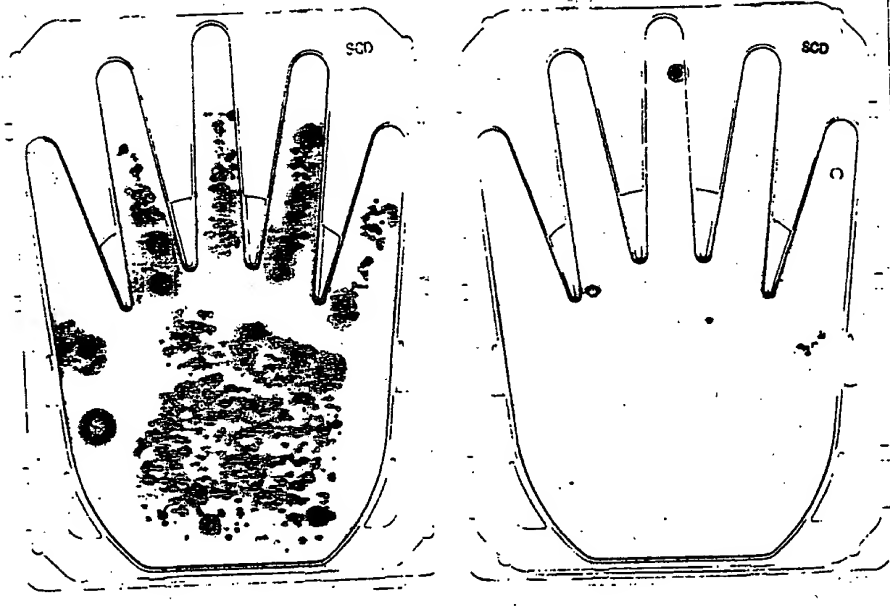


図7  
 $\beta$ -1.3.-1.6 グルカン (アウレオバシジウム培養液) の単球/マクロファージ系モデル細胞表面分子  
 (レセプター分子) の動態に与える影響  
 無添加: — /  $\beta$ -1.3.-1.6 グルカン(アウレオバシジウム培養液)添加: ----

【図8】

図8  $\beta$ -1.3.-1.6<sup>g</sup> グルカン(アウレオバシジウム培養液)の環境微生物(増殖)に与える影響



無処理群

$\beta$ -1.3.-1.6 グルカン  
(アウレオバシジウム培養液)  
処理群

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】  $\beta$ -グルカンにない新しいグルカンを開発する。

【解決手段】 アウレオバシジウム属が産生する $\beta$ -1.3-1.6グルカンにつき、 $\beta$ -1.3-1.6グルカンを主成分とするアウレオバシジウム培養液を医療・保険・福祉分野での応用を目的とする。即ち各種疾病に対する医薬品（研究および治療用）として、臨床検査システム（臨床検査キット）の補助試薬として、病院内感染防止、環境汚染物質の除去に関わる新規素材として、移植後患者の無菌食品、高齢者や女性（妊産婦、更年期障害）の健康維持にかかわる機能的な健康補助食品としても応用される。

【選択図】 図3

出願人履歴情報

識別番号

[500518326]

1. 変更年月日 2000年11月 9日  
[変更理由] 新規登録  
住 所 岡山県備前市伊部741  
氏 名 尾仲 康史